

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

IMPLANT SOUS-CUTANÉ DE BUPRÉNORPHINE (PROBUPHINE – KNIGHT THERAPEUTICS)

Indication : trouble lié à la consommation d'opioïdes

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'implant sous-cutané de buprénorphine dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes chez les patients dont l'état clinique est stabilisé par la prise sublinguale de buprénorphine à une dose n'excédant pas 8 mg, en association avec des services de counseling et de soutien psychosocial, sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

Critère

- Stabilité de l'état clinique sous buprénorphine par voie sublinguale à une dose quotidienne maximale de 8 mg au cours des 90 jours précédents.

Conditions

- Administration du traitement par un fournisseur de soins de santé expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge du trouble lié à la consommation d'opioïdes et ayant reçu une formation sur la technique d'insertion de l'implant sous-cutané de buprénorphine.
- Pour les régimes d'assurance médicaments, le coût total de l'implant sous-cutané de buprénorphine ne devrait pas dépasser celui de la buprénorphine sublinguale à une dose quotidienne maximale de 8 mg.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
d'un médicament

Version : Finale

Date de publication : Aout 2018

Longueur du rapport : 8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

IMPLANT SOUS-CUTANÉ DE BUPRÉNORPHINE (PROBUPHINE – KNIGHT THERAPEUTICS)

Indication : trouble lié à la consommation d'opioïdes

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'implant sous-cutané de buprénorphine dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes chez les patients dont l'état clinique est stabilisé par la prise sublinguale de buprénorphine à une dose n'excédant pas 8 mg, en association avec du counseling et un soutien psychosocial, sous réserve du critère et des conditions ci-dessous :

Critère

- Stabilité de l'état clinique sous buprénorphine par voie sublinguale à une dose quotidienne maximale de 8 mg au cours des 90 jours précédents.

Conditions

- Administration du traitement par un fournisseur de soins de santé expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge du trouble lié à la consommation d'opioïdes et ayant reçu une formation sur la technique d'insertion de l'implant sous-cutané de buprénorphine.
- Pour les régimes d'assurance médicaments, le cout total de l'implant sous-cutané de buprénorphine ne devrait pas dépasser celui de la buprénorphine sublinguale à une dose quotidienne maximale de 8 mg.

Motifs de la recommandation

1. Un essai clinique comparatif randomisé (ECR) et à double insu (étude 814; n = 177), mené auprès d'adultes présentant une dépendance aux opioïdes, mais dont l'état clinique était stable, et qui recevaient déjà de la buprénorphine par voie sublinguale (≤ 8 mg par jour) depuis 90 jours, montre que les implants sous-cutanés de buprénorphine (dose totale de 320 mg) sont non inférieurs à l'association de buprénorphine et de naloxone (BUP/NLX) administrée par voie sublinguale en ce qui a trait au maintien du taux de réponse à 24 semaines, d'après une marge de non-infériorité de -0,20 (analyse de la population selon le respect du protocole; différence entre les taux de réponse : 0,053; intervalle de confiance [IC] à 95 % : -0,022 à 0,129). Cette étude ne fournit toutefois pas de données sur les effets des implants sous-cutanés de buprénorphine sur la qualité de vie liée à la santé ou sur le fonctionnement social comparativement à la BUP/NLX sublinguale, de même qu'elle ne compare pas à plus long terme l'efficacité et l'innocuité de ces traitements, à savoir au-delà de six mois dans le cas de l'implant sous-cutané de buprénorphine.
2. Dans cette étude, la fréquence des événements indésirables liés aux implants sous-cutanés de buprénorphine est semblable à celle de la BUP/NLX sublinguale. Cependant, compte tenu de la petite taille des échantillons et de la durée relativement courte de l'exposition aux médicaments, il existe une incertitude quant aux effets néfastes d'importance clinique à plus long terme résultant de l'insertion d'implants sous-cutanés de buprénorphine.
3. Au prix soumis par le fabricant de 1 495 \$ par trousse, le cout annuel par patient d'un traitement par implant sous-cutané de buprénorphine (2 990 \$) est supérieur à celui d'un traitement par BUP/NLX sublinguale (fourchette : 487 \$ à 1 462 \$ par patient et par an pour des doses quotidiennes comprises entre 2 mg et 8 mg). L'analyse cout/utilité présentée par le fabricant et évaluée par l'ACMTS dans le cadre du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) comporte certaines limites importantes que le PCEM n'a pas été en mesure de résoudre, et qui introduisent un doute quant à la rentabilité des implants sous-cutanés de buprénorphine au prix soumis.

À souligner

- On ne dispose pas de suffisamment de données probantes pour déterminer avec certitude l'efficacité, l'innocuité et le rapport cout/efficacité comparatifs de la poursuite d'un traitement par implant sous-cutané de buprénorphine au-delà de deux cycles de six mois. Selon un clinicien expert consulté à cette fin, la durée du traitement varie en fonction des

problèmes sociaux ou médicaux sous-jacents ayant pu contribuer à l'apparition du trouble lié à la consommation d'opioïdes chez un patient. Certains patients continuent le traitement indéfiniment.

- La monographie de l'implant sous-cutané de buprénorphine recommande de garder les implants en place pendant une année (c.-à-d., de retirer la première série d'implants après une période de six mois et d'insérer de nouveaux implants dans le bras controlatéral pour une période supplémentaire de six mois). Elle préconise également lorsqu'il est nécessaire de poursuivre le traitement au-delà d'un an de remplacer l'implant par la buprénorphine sublinguale à la dose reçue auparavant, c'est-à-dire avant l'insertion de l'implant. Dans les cas où le traitement par implant est poursuivi au-delà d'un an, la monographie ne recommande pas pour l'instant l'utilisation d'implants après deux ans, car on possède une expérience limitée sur l'insertion d'implants supplémentaires à d'autres endroits du bras, ailleurs qu'à la partie supérieure du bras, ou sur la réinsertion d'implants aux endroits déjà utilisés.

Points de discussion

- Les données cliniques étayant l'utilisation d'implants sous-cutanés de buprénorphine dans la population indiquée proviennent d'un seul ECR de non-infériorité à double insu (étude 814), comptant des échantillons de taille relativement faible (moins de 90 patients par groupe de traitement), une courte durée de suivi (24 semaines) et des données limitées sur les résultats qui sont importants d'un point de vue clinique. Par ailleurs, on ne connaît pas avec certitude l'efficacité et l'innocuité à long terme des implants sous-cutanés de buprénorphine.
- Le CCEM a obtenu l'avis d'un clinicien expert ayant de l'expérience en matière de diagnostic et de prise en charge des troubles liés à la consommation d'opioïdes, et qui indique que les implants sous-cutanés de buprénorphine conviennent probablement aux personnes présentant ce type de trouble, en particulier si celui-ci est secondaire à la prise d'opioïdes d'ordonnance, et si l'état de ces personnes sous BUP/NLX sublinguale à une dose quotidienne maximale de 8 mg est stable pendant au moins 90 jours. Cette population de patients est similaire à celle de l'étude 814.
- Le CCEM note le manque de données probantes portant sur la question de savoir si les concentrations plasmatiques de buprénorphine obtenues avec les implants sous-cutanés sont assez élevées pour permettre au médicament d'agir en tant qu'antagoniste lors d'une rechute provoquée par des opioïdes très puissants, comme le fentanyl ou l'hydromorphone. Le clinicien expert indique que cette situation demeure toujours préoccupante pour les patients qui reçoivent ces implants, mais que cette préoccupation est sans doute mineure pour ceux qui sont les plus susceptibles de les recevoir (c.-à-d., les patients dont l'état est stable sous buprénorphine et qui sont moins susceptibles d'adopter des comportements à risque élevé).
- Le CCEM note que le coût annuel estimé de l'administration de deux cycles de traitement par implant sous-cutané de buprénorphine est de 113 \$, alors que les honoraires annuels de pharmacien liés à la BUP/NLX sublinguale peuvent varier de 106 \$ à 459 \$, selon la fréquence de délivrance du médicament (respectivement tous les 30 jours ou tous les 7 jours). Les médecins devront probablement suivre une formation sur la technique d'insertion des implants et on ne sait pas si les payeurs publics assumeront ce coût.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage des implants de buprénorphine dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes chez les patients dont l'état clinique est stable sous buprénorphine par voie sublinguale à une dose n'excédant pas 8 mg, en association avec du counseling et un soutien psychosocial. L'implant a la forme d'un bâtonnet de 26 millimètres de longueur et de 2,5 mm de diamètre, qui renferme 80 mg de chlorhydrate de buprénorphine (agoniste partiel des récepteurs opioïdes mu) enrobé dans un copolymère d'acétate de vinyle d'éthylène. On recommande que les implants (quatre au total, soit 320 mg) soient insérés sous la peau dans la partie supérieure du bras, par des professionnels de la santé qualifiés, et qu'ils restent en place pendant six mois.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le CCEM a examiné un précis d'information préparé par le PCEM de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR portant sur les implants de buprénorphine et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également passé en revue les renseignements transmis par un clinicien expert, ayant l'expérience du traitement des troubles liés à la consommation d'opioïdes.

Aucun groupe de défense des intérêts des patients n'a soumis de commentaires à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients concernés.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur une étude pivot randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, menée auprès d'adultes présentant une dépendance aux opioïdes stabilisée sur le plan clinique et qui recevaient de la buprénorphine par voie sublinguale depuis au moins six mois dont des doses quotidiennes ≤ 8 mg au cours des 90 jours précédents (étude 814). Les patients ($n = 177$) ont été répartis au hasard pour recevoir les implants de buprénorphine (4 implants) plus un placebo par voie sublinguale, ou la BUP/NLX par voie sublinguale (à la dose de buprénorphine prise avant le début de l'étude; ≤ 8 mg/jour) plus quatre implants placebo (double placebo) pendant 24 semaines. En tout, 6 % des patients se sont retirés de l'étude.

Deux autres études randomisées à double insu et contrôlées par placebo fournissent des données appuyant l'utilisation d'implants de buprénorphine chez les patients qui présentent une dépendance aux opioïdes, mais qui n'ont pas reçu de traitement pour leur trouble lié à l'usage de substances psychoactives au cours des 90 jours précédents. Lors de ces études, les patients ont reçu un traitement d'induction par voie sublinguale avec l'association BUP/NLX et ceux dont les symptômes de sevrage et de manque étaient maîtrisés par la prise quotidienne de buprénorphine à une dose de 12 à 16 mg étaient admissibles à la répartition aléatoire (étude 806, $n = 287$; étude 805, $n = 163$). Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir quatre implants de buprénorphine ou de placebo (en insu). L'étude 806 a également affecté les patients au hasard, selon un devis ouvert, à l'association BUP/NLX par voie sublinguale, à une dose quotidienne de 12 mg à 16 mg. Les deux études ont duré 24 semaines. La fréquence des retraits en cours d'étude varie de 69 % à 74 % parmi les patients affectés au hasard aux implants placebo, et de 34 % à 36 % parmi ceux ayant reçu la buprénorphine sous forme d'implant ou de préparation sublinguale.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a pris en considération les résultats suivants : l'usage illicite d'opioïdes; la rétention au traitement; les symptômes de sevrage des opioïdes et l'état de manque; le besoin d'un traitement complémentaire; les effets néfastes. Le critère d'évaluation principal de l'étude 814 est le taux de réponse, tandis que celui des études 805 et 806 est la fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons d'urine ne présentant aucun signe d'usage illicite d'opioïdes.

- Le taux de réponse est défini comme le nombre de patients chez lesquels on établit la preuve d'un usage illicite d'opioïdes pas plus de deux mois sur six. Cette preuve est définie par l'obtention d'un résultat de toxicologie urinaire positif au dépistage de l'usage d'opioïdes ou par la déclaration volontaire du patient.
- Deux instruments servent à évaluer la gravité des symptômes de sevrage. L'échelle subjective d'évaluation du sevrage d'opioïdes (SOWS) (questionnaire rempli par le patient) comprend 16 questions évaluant des symptômes subjectifs de sevrage, sur une échelle de 0 (aucun symptôme) à 4 (symptôme extrême) donnant un score total de 0 à 64. Plus le score est élevé, plus les symptômes de sevrage sont marqués. L'échelle de symptômes de sevrage des opioïdes (COWS) (questionnaire rempli par l'observateur) comprend 11 signes et symptômes objectifs de sevrage opiacé qui sont évalués sur une échelle numérique (dont le score va de 0 à 4 ou 5 et est d'autant plus élevé que les symptômes de sevrage sont pires) durant une période d'observation chronométrée du patient (score total de 47). On ne trouve aucune donnée publiée sur la différence minimale d'importance clinique (DMIC) en lien avec l'un ou l'autre de ces instruments.
- Pour l'évaluation de l'état de manque, de besoin ou de désir de consommation, on a recours à l'échelle visuelle analogique (EVA), au moyen de laquelle on demande aux patients d'indiquer le degré de leur état de manque, de besoin ou de désir de consommation depuis leur dernière visite. Cette échelle utilise une règle graduée jusqu'à 100 millimètres, où 0 ne représente aucun état de manque, de désir ou de besoin de consommation, et où 100 représente l'état de manque, de désir ou de besoin le plus fort. On ne note pas non plus de DMIC dans ce cas.
- On ne dispose pas de données sur la qualité de vie liée à la santé ni sur le fonctionnement social.

Efficacité

Au cours de l'étude pivot, les patients dans le groupe ayant reçu l'implant de buprénorphine ont été plus nombreux à remplir les critères d'obtention d'une réponse (96,4 %) que ceux ayant reçu la BUP/NLX par voie sublinguale (87,6 %); la différence concernant les pourcentages de patients entre les groupes de traitement étant de 0,088; IC à 95 %, 0,009 à 0,167 (population en intention de traiter modifiée [ITTm]). L'implant de buprénorphine s'avère non inférieur à la buprénorphine sublinguale, la limite inférieure de l'IC à 95 % étant supérieure à la marge de non-infériorité de -0,20. L'analyse principale montre également la supériorité de l'implant de

buprénorphine par rapport à la préparation sublinguale de BUP/NLX ($p = 0,034$). L'analyse de la population selon le respect du protocole montre, quant à elle, la non-infériorité (différence entre les pourcentages : 0,053; IC à 95 %, -0,022 à 0,129), mais pas la supériorité ($p = 0,18$) de l'implant. Les autres analyses de sensibilité réalisées par le fabricant établissent toutes la non-infériorité de l'implant, tout comme les analyses à postériori plus prudentes rapportées par la FDA, qui ont été menées auprès d'une population en intention de traiter à propos de laquelle on a émis l'hypothèse que tous les échantillons d'urine manquants étaient positifs. Cependant, la plupart des analyses de sensibilité n'appuient pas l'allégation selon laquelle le traitement par implant est supérieur, et le protocole de l'étude ne prévoyait pas d'analyse de la supériorité.

Dans l'ensemble, les patients ont continué de participer à l'étude dans une forte proportion, qui était semblable entre les groupes (94 %). Ils ont reçu une rémunération pour leur participation aux visites de l'étude (moyenne de 40 \$/visite). Quinze patients (18 %) dans le groupe ayant reçu les implants de buprénorphine et 13 patients (15 %) dans celui ayant reçu la buprénorphine par voie sublinguale ont reçu un supplément de buprénorphine par voie sublinguale à une ou plusieurs reprises.

Dans l'étude 814, les scores moyens obtenus aux échelles COWS, SOWS et EVA (évaluant le désir ou le besoin de consommation) sont généralement faibles au départ et à la semaine 24 (moyenne à l'échelle COWS $\leq 1,0$; moyenne à l'échelle SOWS $\leq 2,7$; désir ou besoin de consommer $\leq 6,8$) dans les deux groupes de traitement, et aucune différence entre les groupes concernant la variation de ces paramètres de mesure entre le début de l'étude et la semaine 24 n'est statistiquement significative, mais ces mesures n'étaient pas incluses dans la procédure de test statistique établie.

Dans les études connexes (études 805 et 806), les différences entre le groupe ayant reçu les implants de buprénorphine et celui ayant reçu les implants placebo quant à la fonction de distribution cumulative du pourcentage d'échantillons d'urine négatifs pour le dépistage de l'usage illicite d'opioïdes sont statistiquement significatives. L'implant de buprénorphine n'est pas inférieur à la buprénorphine sublinguale d'après la proportion d'analyses d'urine négatives; la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les groupes (-10,7 %) étant supérieure à la marge de non-infériorité de -15 %.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La plupart des patients ont rapporté des événements indésirables à une fréquence variable selon les études allant de 56 % à 58 % dans l'étude 814, de 67 % à 72 % dans l'étude 806, et de 82 % à 86 % dans l'étude 805.
- La proportion de patients ayant éprouvé un événement indésirable grave se répartit comme suit : de 2 % à 5 % dans le groupe ayant reçu les implants de buprénorphine, de 6 % à 7 % dans celui ayant reçu les implants placebo et de 3 % à 6 % dans celui ayant reçu la BUP/NLX par voie sublinguale. Les taux d'abandons du traitement attribuables à des événements indésirables sont généralement faibles, variant de 0 % à 4 %.
- On note une fréquence élevée d'événements indésirables touchant le point d'insertion des implants dans l'étude 805 (de 46 % à 57 %), comme dans son étude de prolongation, et par conséquent, pour les études 806 et 814, le fabricant a modifié l'applicateur, les méthodes d'insertion et de retrait des implants, ainsi que le matériel de formation. On rapporte la survenue d'événements indésirables liés au point d'insertion chez 14 % à 27 % des patients dans ces deux études, mais on ne signale aucun abandon du traitement ni événement indésirable grave touchant le point d'insertion.
- On rapporte un cas de surdose dans chacun des groupes de traitement de l'étude 806, et une surdose accidentelle chez un enfant dans le groupe de l'étude 814 ayant reçu la BUP/NLX par voie sublinguale.
- Les données dont on dispose concernent des traitements dont la durée ne dépasse pas une année (une série d'implants par bras), et la monographie indique qu'on ne possède pas d'expérience sur l'insertion d'implants supplémentaires à d'autres endroits du bras, ailleurs qu'à la partie supérieure du bras, ou sur la réinsertion d'implants à des endroits déjà utilisés.

Cout et rapport cout/efficacité

L'implant de buprénorphine se présente sous la forme d'une trousse contenant quatre implants dosés à 80 mg, emballés individuellement et dont le prix soumis est de 1 495 \$. On recommande d'insérer les quatre implants (dose totale de 320 mg) sous la peau, dans la face interne de la partie supérieure du bras pendant une période maximale de six mois, puis de les retirer vers la fin du sixième mois. On peut insérer un nouvel ensemble d'implants dans le bras controlatéral au moment du retrait des anciens implants. À l'heure actuelle, on n'a pas d'expérience sur la poursuite du traitement par l'insertion d'implants supplémentaires au-delà de deux périodes de six mois.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité comparant l'implant de buprénorphine à la BUP/NLX sublinguale chez des adultes présentant une dépendance aux opioïdes stabilisée par la prise sublinguale de BUP/NLX (équivalence indiquée entre une dose quotidienne maximale de buprénorphine de 8 mg par voie sublinguale et une dose quotidienne maximale de BUP/NLX de 12 mg par voie sublinguale). Le scénario de référence utilise un modèle markovien déterministe de transition entre différents états de santé, qui évalue 1 000 patients hypothétiques par groupe de traitement selon la perspective d'un payeur public de soins de santé canadien, sur un horizon temporel d'un an avec cycles mensuels. L'horizon temporel ne dépassant pas une année, les couts et les bénéfices ne sont pas actualisés. Le modèle comprend quatre états de santé : patient en traitement sans rechute (état A), patient en traitement avec rechute (état B), patient sans traitement avec rechute (état C) et décès du patient (état D). Les états B et C ont été sous-divisés en deux groupes : un groupe dans lequel 21 % des patients sont considérés comme en rechute de consommation d'héroïne par voie intraveineuse et un groupe regroupant le reste des patients considérés comme en rechute de consommation d'opioïdes d'ordonnance. L'effet comparatif du traitement repose sur les résultats de l'étude 814, et le paramètre d'intérêt est le temps écoulé avant l'établissement de la preuve d'un retour à la consommation d'opioïde par l'analyse d'urine ou l'usage rapporté par l'individu. Les transitions de l'état B aux états C ou D dérivent d'études d'observation. Les valeurs d'utilité associées aux états de santé autres que le décès ont été obtenues à partir d'un panel britannique. Les patients ayant connu une rechute dans l'un ou l'autre groupe de traitement avaient un risque de présenter des événements indésirables liés à une surdose et de subir les conséquences de l'usage de drogues injectables (UDI), et l'on a supposé que 16,3 % des patients dans le groupe recevant la BUP/NLX sublinguale s'administraient le médicament de manière inappropriée par voie intraveineuse. Ces événements ont été associés à des couts dans le modèle, mais ils n'ont pas eu de répercussions sur la qualité de vie.

Le PCEM a relevé un certain nombre de limites importantes dans le modèle présenté par le fabricant :

- Manque de flexibilité et de transparence de la structure du modèle, ce qui a compliqué la réalisation de la revue et de la nouvelle analyse.
- Pertinence incertaine du paramètre d'efficacité clinique choisi et structure du modèle ne reflétant pas adéquatement les résultats importants sur le plan clinique.
- Horizon temporel insuffisant pour déterminer les répercussions potentielles des traitements sur les résultats cliniques et les effets néfastes.
- Manque de recherche sur l'incertitude entourant les effets néfastes associés à l'implant de buprénorphine; non prise en compte des risques concurrents d'événements; surestimation de la dose et du cout du traitement de comparaison; biais en faveur de l'implant sous-cutané de buprénorphine en ce qui concerne les taux et les couts des événements associés à l'UDI; non prise en compte des couts associés à l'administration d'un supplément de BUP/NLX par voie sublinguale, et cout du retrait d'un deuxième implant chez la plupart des patients chez qui on insère ces implants.

Le PCEM a tenté de résoudre certaines des limites relevées dans le modèle : en supposant que la BUP/NLX par voie sublinguale est utilisée aux mêmes doses que dans l'étude pivot; en incluant les couts et les risques associés à la prise supplémentaire de BUP/NLX par voie sublinguale, telle que décrite dans l'étude pivot; en prenant en compte le cout du retrait de tous les implants de buprénorphine; en éliminant le cout de la prise en charge d'infections chroniques, comme le VIH et l'hépatite C, vu la durée de l'horizon temporel; et en supprimant la marge bénéficiaire sur les produits médicamenteux. En tenant compte de ces révisions, le RCUD de l'implant de buprénorphine est de 54 291 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité comparativement à la BUP/NLX sublinguale, lorsque la dépendance aux opioïdes est stabilisée par la prise sublinguale de BUP/NLX à une dose quotidienne maximale de 8 mg. La différence relevée quant au cout différentiel dans le scénario de référence du fabricant est principalement due à la prise en compte d'une autre posologie de BUP/NLX par voie sublinguale. Cependant, comme le PCEM n'a pas été en mesure de résoudre certaines des limites relevées, la valeur du RCUD reste entachée d'une forte incertitude. Par ailleurs, compte tenu du manque d'expérience relative à l'utilisation d'implants de buprénorphine après deux cycles de traitement, on ignore combien de temps les patients continueront à utiliser les implants et quelles seront les répercussions potentielles du passage ultérieur à un autre traitement.

Si l'on retient uniquement les frais d'acquisition du médicament, le cout annuel d'un implant de buprénorphine (2 990 \$ par patient et par an, à raison de quatre implants tous les six mois) est supérieur à celui de la BUP/NLX sublinguale (de 487 \$ à 1 462 \$ par patient et par an pour des doses allant de 2 mg à 8 mg/jour).

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 16 mai 2018

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun